

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-201825

(43)Date of publication of application : 05.09.1987

(51)Int.Cl. A61K 37/26
A61K 6/00
A61K 9/00
A61K 31/12
A61K 31/725
A61K 37/08
A61L 27/00

(21)Application number : 61-043632 (71)Applicant : LION CORP
(22)Date of filing : 28.02.1986 (72)Inventor : MIYAJIMA NOBUYUKI
NAMITA KENJI
HIGO MORIAKI
SAOTOME TOSHIYUKI

(54) REMEDY FOR OSTEOPATHY

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a remedy for osteopathy, having bone resorption-suppressing effect and excellent bone calcification activity and useful especially for the remedy of osteopathy at periodontal part, by compounding a calcification promoter such as insulin, protamine, chondroitin sulfate, etc., and an osteoanaplerotic material.

CONSTITUTION: The objective remedy for osteopathy contains (A) a calcification promotor selected from insulin, protamine, chondroitin sulfate, heparin, hyaluronic acid, dextran sulfate, their salts and vitamin K and (B) a water-soluble osteroanaplerotic material which is solid at normal temperature (preferably a calcium phosphate-type anaplerotic material such as hydroxyapatite, etc.). The component A is preferably chondroitin sulfate. The remedy has high stability, excellent biocompatibility, bone-resorption suppressing effect and excellent calcification effect and applicable without causing side effect. It is effective against osteoporosis, Behcet disease and especially periodontal diseases in which osteoanagenesis is hopeless.

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-201825

| ⑪ Int. Cl. ⁴ | 識別記号 | 庁内整理番号 | ⑬ 公開 昭和62年(1987)9月5日 |
|-------------------------|------|-----------|-----------------------|
| A 61 K 37/26 | ABJ | 8615-4C | |
| 6/00 | | 7166-4C | |
| 9/00 | ABG | 6742-4C | |
| 31/12 | | 7330-4C | |
| 31/725 | ACK | 7252-4C | |
| 37/08 | ADP | 8615-4C | |
| A 61 L 27/00 | | F-6779-4C | 審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁) |

⑭ 発明の名称 骨疾患治療剤

⑮ 特 願 昭61-43632

⑯ 出 願 昭61(1986)2月28日

⑰ 発 明 者 宮 島 信 幸 東京都杉並区天沼1-30-11 アポロ2号荘
 ⑱ 発 明 者 波 多 賢 治 東京都江東区東砂5-4-3
 ⑲ 発 明 者 肥 後 盛 明 千葉県幕張西6-8-8
 ⑳ 発 明 者 早 乙 女 俊 行 神奈川県中郡大磯町生沢383番地の1, 1-114
 ㉑ 出 願 人 ライオン株式会社 東京都墨田区本所1丁目3番7号
 ㉒ 代 理 人 弁理士 中 村 稔 外5名

明 細 書

1. 発明の名称 骨疾患治療剤

2. 特許請求の範囲

(1) (A) インシュリン、プロタミン、コンドロイチン硫酸、ヘパリン、ヒアルロン酸、デキストラン硫酸、これらの塩及びビタミンKの群から選ばれる少なくとも1種の有効成分と(例)水不溶性で常温で固体の骨補填材とを含有することを特徴とする骨疾患治療剤。

(2) 口腔疾患を対象とする特許請求の範囲第(1)項記載の治療剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、骨疾患、例えば骨孔症、ペーチェット病、リュウマチ関節炎、骨折、骨移植、歯周病等の治療に用いられる薬剤に関するものであり、特に骨の石灰化作用を促進させ、骨の強度向上及び修復作用を有する温血動物用の骨疾患治療剤に関するものである。

(従来技術)

これまでに、骨疾患の治療に関して種々の検討が行なわれている。例えば、同化ステロイド、エストロゲン、ポリリン酸塩、活性型ビタミンD₃誘導体、プロスタグランジン類、パラサイロイドホルモン(PTH)、フッ化物、カルシトニン、芳香族カルボン酸類などである。しかしながら、同化ステロイド、エストロゲンは副作用が強く、ポリリン酸塩は副作用が強い上に、骨吸収抑制作用しか示さないという欠点がある。又、活性型ビタミンD₃誘導体、プロスタグランジン類、パラサイロイドホルモンは、局所的には骨吸収作用を示し、

石灰化と相反する作用を有しており、使用がむずかしい。フッ化物及びカルシトニン、骨吸収抑制作用のみを有し、芳香族カルボン酸類は、骨吸収抑制作用と石灰化作用とを有するが、石灰化作用が低いという欠点がある。

一方、骨吸収抑制作用や石灰化作用を有する物質とは異なり、アルミナ、ハイドロキシアパタイト、第三リン酸カルシウム、シリカ、カーボン、合金等の不溶性の物質を骨の機械的補強材として用いることも行なわれているが、これらは生体適合性が低く骨疾患治療効果は十分とはいえなかった。

〔発明が解決しようとする問題点〕

従って、本発明は、安定性が高く副作用がないとともに生体適合性にすぐれ、かつ骨吸収抑制作用とすぐれた石灰化作用とを有する温血動物用の骨疾患治療剤を提供することを目的とする。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明は、石灰化促進作用を有する特定の物質と特定の骨補填材とを併用すると、骨補填材によ

り機械的強度の向上と空間的スペースの確保が図られるうえに石灰化促進剤により骨形成が促進されることによってそれぞれ単独では得られないようなすぐれた骨疾患治療効果を得ることができ、上記問題点を有効に解決できるとの知見に基づいてなされたのである。

すなわち、本発明は、(A)インシュリン、プロタミン、コンドロイチン硫酸、ヘパリン、ヒアルロン酸、デキストラン硫酸、これらの塩及びビタミンKの群から選ばれる少なくとも1種の有効成分と(B)水不溶性で常温で固体の骨補填材とを含有することを特徴とする骨疾患治療剤を提供する。

本発明で用いる成分(A)は石灰化促進作用を有するものである。成分(A)のうち、インシュリン及びその製剤としてはインシュリン、インシュリン亜鉛水性懸濁液、イソフェンインシュリン水性懸濁液、結晶性インシュリン亜鉛水性懸濁液、二相性インシュリン水性懸濁液、ブタ精製中性インシュリン、プロタミンインシュリン亜鉛水性懸濁液、無晶性インシュリン亜鉛水性懸濁液等であり、特

に好ましくは、プロタミンインシュリン亜鉛水性懸濁液をあげることができる。又、本発明において用いられるプロタミン及びその塩としては、プロタミン及びその塩酸塩、硫酸塩等である。

本発明に用いられるコンドロイチン硫酸及びその塩としては、コンドロイチン硫酸A、コンドロイチン硫酸B、コンドロイチン硫酸C及びコンドロイチンポリ硫酸とそれらのナトリウム塩、カルシウム塩等があげられる。ヘパリン及びその塩としては、ヘパリン、ヘパリンナトリウム、ヘパリンナトリウム注射液、ヘパリンカルシウム等である。ヒアルロン酸及びその塩としては、ヒアルロン酸及びそのナトリウム塩、カルシウム塩があげられる。

デキストラン硫酸及びその塩としては、分子量500から50,000のデキストランの部分硫酸エステル(硫酸含量1~30%)及びそのナトリウム塩、カルシウム塩等があげられる。

ビタミンKとしてはビタミンK₁、ビタミンK₂及びビタミンK₃が例示される。

本発明では上記(A)成分の1種又は2種以上の混合物を使用する。この際、上記(A)成分のうち、特にコンドロイチン硫酸塩を用いるのが好ましい。

本発明において、(B)成分として用いる骨補填材としては、上記の各骨補填材であって、水不溶性(例えば20℃における水への溶解度が0.05%以下)で常温(50℃以下)で固体の化合物であり、具体的には、次のものが例示される。アルミナ、水酸化アルミニウムなどのアルミニウム系骨補填材、ハイドロキシアパタイト、フッ素アパタイト、塩素アパタイト、カルシウムアパタイト、α型第三リン酸カルシウム、β型第三リン酸カルシウム、メタリン酸カルシウム等のリン酸カルシウム系骨補填材、二酸化ケイ素、磁器、ガラス等のシリカ系骨補填材、カーボン、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン等の有機系補填材、コバルトクロム合金、ニッケルコバルト合金、金、銀、プラチナ、ステンレス、チタニウム合金等の金属系骨補填材があげられる。

本発明では、上記(B)成分の1種又は2種以上の

混合物を使用する。この際、上記(Ⅱ)成分のうち、特にハイドロキシアパタイトなどのリン酸カルシウム系骨補填材を用いるのが好ましい。又、成分(Ⅱ)の形態は粉状、粒状等いずれでもよい。

本発明の骨疾患治療剤は、疾患部位への外科的手術による充填投与の方法により用いるのが好ましく、特に歯周部位の骨疾患治療に有用である。投与量としては、体重1kg当り、インシュリンでは0.01～20単位(U)、好ましくは0.1～1単位(U)であり、プロタミンでは0.001～1000mg、好ましくは0.1～200mgである。コンドロイチン硫酸、ヘパリン、ヒアルロン酸、デストラン硫酸では0.01～10000mg、好ましくは1～2000mgである。なお、これらの塩については、遊離の形でその投与量が上記の範囲となるようにするのがよい。ビタミンKでは0.001～1000mg、好ましくは0.1～200mgである。

本発明に用いられる骨補填材の投与量は特に限定はないが、通常体重1kg当り1mg～10g用いられる。

本発明の骨疾患治療剤は、成分(Ⅱ)の骨補填材に成分(A)を水溶液または無毒性溶媒希釈液の形で含浸させるか、成分(Ⅱ)と成分(A)とを粉末状で混合するか、成分(Ⅱ)の表面に成分(A)を付着させるかのいずれかの方法を選ることができる。成分(A)と成分(Ⅱ)の使用比率(A/Ⅱ)は1/10,000,000～1/1であり、好ましくは1/100,000～1/100(重量比)である。

本発明の骨疾患治療剤には、さらに製剤化(安定化)のためにグリセリン、ソルビトール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、デキストラン、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ゼラチン、アルギン酸塩、トラガント、ペクチン、アラビアゴム、可溶性デンプン等を添加することができる。

本発明で用いる成分(A)及び(Ⅱ)は安全性の高いものである。

表-1に安全性のデータに示す。

表 - 1

| 物 質 | 動 物 | 投与方法 | 50%致死量 LD ₅₀ (mg/kg) | 最低急性容量 TDL ₀ (mg/kg) |
|--------------------|------|------|------------------------------------|------------------------------------|
| インシュリン-ブプロタミン-亜鉛 | ラット | 皮下 | | 1.5(妊娠15-21日) |
| | マウス | 腹腔内 | | 0.2(妊娠8日) |
| 硫酸プロタミン | ラット | " | 120 | |
| | マウス | 皮下 | 200 | |
| コンドロイチン硫酸A | " | 静注 | 1580 | |
| | ラット | " | 354 | |
| ヘパリン | マウス | " | 1500 | |
| | ラット | 皮下 | 1276 | |
| ヘパリンCa | マウス | " | 4000 | |
| | ラット | 皮下 | 21000 | |
| デキストラン硫酸ナトリウム | マウス | 経口 | 158000 | |
| | " | 静注 | 19000 | |
| ビタミンK ₁ | ザウサウ | 経口 | 25 | |
| | マウス | 皮下 | 1000 | |
| ビタミンK ₂ | " | 経口 | | 6000(妊娠9-14日) |
| | ラット | 腹腔内 | | 300(妊娠7-12日) |
| ビタミンK ₃ | マウス | " | 75 | |
| | ラット | 静注 | 800 | |
| アルミナ | マウス | 経口 | 1250 | |
| | ラット | 皮下 | | 90 |
| 水酸化アルミニウム | ラット | 皮下 | | 122 |
| | 供子 | 経口 | | |

〔発明の効果〕

本発明の骨疾患治療剤によれば、骨補填材により、骨疾患部の空間的スペースが確保され、骨形成を司る骨芽細胞が骨欠損表面に配列し易くなり、同時に用いられる石灰化促進剤により骨芽細胞が活性化され骨基質の形成及び骨の石灰化が促進されて、骨の強度向上及び修復作用が行なわれるので、骨孔症、ペーチュット病、リウマチ関節炎、骨折、骨移植、歯周病等の骨疾患に対してすぐれた効果を発揮するものである。このうちでも歯槽膿漏や抜歯により減少した歯槽骨の補修（人工歯槽骨）や歯芽の代替（人工歯根、人工歯冠等）を要する様な骨の再形成の望めない歯周病に対しては、特に効果的である。

次に実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

酸化アルミニウム（半井化学薬品調製・細胞培養用）20mgと牛インシュリン（Sigma社製1-5500）水溶液（1単位/ml）0.1mlをよく混

合して、本発明の骨疾患治療剤を調製した。次に体重200gのラット10匹の左右大腿骨の中心部にそれぞれ直径1mmの穴をドリルであけ、片足側の穴に上記治療剤20mgを埋め込んだ。もう一方の足側の穴に酸化アルミニウムのみ20mgを埋め込んだ。これらのラットを1週間飼育後と殺し、欠損部を含む大腿骨の横断片をとり出しアルコールで脱水処理後、スチレンモノマーで透徹し、ポリエステルレジンに十分に含浸させて、重合開始剤を加えて重合させ、埋込み部分を固定した。

これから欠損部を含む厚さ約60μmの横断研磨片を作製し、マイクロラジオグラフを撮影した。判定は同一ラットごとに、マイクロラジオグラフで骨形成度合を比較した。その結果を次に示す。

| 結 果 | |
|----------------------------|---|
| 酸化アルミニウム・ インシュリンが 多い | 8 |
| 同 等 | 2 |
| 酸化アルミニウム 投与部が多い | 0 |

この結果から、本発明によれば骨形成が効果的に行なわれていることがわかる。

実施例 2

コンドロイチン硫酸Aナトリウム（生化学工業調製）をカチオン交換樹脂で酸型とし、水酸化カルシウムでカルシウム塩（pH6.5～7.0）としたものの乾燥品2mgを第三リン酸カルシウム（純正化学調製）10mgとよく混合して骨疾患治療剤を調製した。又、比較用に第三リン酸カルシウムを用いたほかは、実施例1と同様に骨形成効果を調べた。結果を次に示す。

| 結 果 | |
|------------------------------|---|
| 第三リン酸カルシウム・ インシュリンが 多い | 9 |
| 同 等 | 1 |
| 第三リン酸カルシウム 投与部が多い | 0 |

実施例 3

二酸化ケイ素（関東化学調製、JIS特級）15mgと硫酸プロタミン（Sigma社製、P-4020）1mgをよく混合して骨疾患治療剤を調製した。又、比較のために二酸化ケイ素を用いたほかは、実施例1と同様に骨形成効果を調べた。結果を次に示す。

| 結 果 | |
|---------------------------|---|
| 二酸化ケイ素・硫酸 プロタミンが 多い | 8 |
| 同 等 | 1 |
| 二酸化ケイ素投与部 の方が骨形成量が多い | 1 |

実施例 4

ポリスチレン-2%ジビニルベンゼンコポリマービーズ（関東化学製）1mgとビタミンK₂製剤ケーツ-④（エーザイ製、10mg/ml）0.1mlをよく混合して骨疾患治療剤を調製した。又、比較のためにポリスチレンジビニルベンゼンコポリマービーズを用いたほかは実施例1と同様にして骨形成効果を調べた。結果を次に示す。

結 果

| | | |
|-----------------------------------|---------|-----|
| ポリスチレン-2% ジビニルベンゼン コポリマービーズ | 投与量 | 骨形成 |
| ポリスチレン-2% ジビニルベンゼン コポリマービーズ | 10mg/ml | 9 |
| 同 等 | | 0 |
| ポリスチレン-2% ジビニルベンゼン コポリマービーズ | 10mg/ml | 1 |